

第三次全国病毒性肝炎学术 会议论文汇编

中 华 医 学 会

一九八四年十二月南宁

目 录

全 文 部 分

1. 第三次全国病毒性肝炎专题学术会议纪要..... (1)

一、流行病学方面

2. 我国病毒性肝炎流行病学研究状况..... (6)
3. 我国HBV中发区农村人群HBV感染概况..... (8)
4. 北京地区使用HBIG、乙型肝炎疫苗联合阻断母婴传播的效果观察..... (11)
5. 肝癌高发区儿童乙型肝炎病毒感染标志的纵向和横向调查研究..... (17)
6. 几种疫苗与免疫方案控制乙型肝炎母婴传播的对比研究..... (23)

二、检 验 方 面

7. 病毒性肝炎及肝脏疾病检测技术的进展..... (28)
8. 慢性乙型肝炎病人肝内病毒DNA的分子状态..... (37)
9. 乙型肝炎病毒基因工程疫苗研究进展..... (40)
10. 慢性肝炎患者血清IgE的检测与肝脏病理, 肝功能的关系..... (43)
11. 抗甲型肝炎病毒单克隆抗体的研究..... (46)
12. 中国旱獭与美国土拨鼠中土拨鼠肝炎病毒及其血清标志物的检测..... (51)
13. 乙肝病人2'—5'寡腺核苷酸合成酶(2'—5'A合成酶)与乙肝病毒增殖的研究..... (53)
14. 应用鼠单克隆抗HBC和抗人IgM(U链特异)检测血清抗HBC IgM试剂盒研究成功..... (54)
15. 用生物素(Biotin)代替³²P标记探针测定HBV—DNA的初步报告..... (56)
16. 病毒性肝炎病人淋巴细胞对自身肝细胞的细胞毒研究..... (59)
17. 肝炎患者血清中的HBsAg 聚合白蛋白受体和抗白蛋白抗体..... (62)
18. HBsAg 阳性母亲及其新生儿血清抗—HBcIgM 及HBV DNA的检测..... (65)
19. 鸭肝炎病毒(DHBV)的研究DHBV DNA 在各种鸭肝病的肝细胞内的状态... (68)

三、诊断与治疗方面

20. 乙型肝炎的免疫发病原理研究..... (70)
21. 病毒性肝炎的药物治疗近况..... (79)
22. 抑制性细胞对乙肝患者免疫调控作用的探讨..... (80)

23. 重症肝炎非特异性调理功能的研究.....(91)
24. 肝病患者胰高糖素、胰岛素、C肽变化及其与治疗 and 转归的关系.....(94)
25. 用肝抽提的 HBsAg 特异性 iRNA 治疗慢性活动性乙型肝炎是一种较合理
的治疗选择.....(99)
26. 重症肝炎的综合基础治疗的研究.....(105)
27. 重型病毒性肝炎合并内脏真菌感染.....(111)
28. 单人操作自动取样肝穿针的研制及临床应用.....(118)
29. 秋水仙碱与泼尼松对照治疗小鼠中毒性肝坏死实验观察.....(120)

四、病理方面

30. 病毒性肝炎病理学研究的现状.....(125)
31. 青年人乙型肝炎表面抗原无症状携带者肝穿刺组织学变化的研究.....(131)
32. ABC法研究HBsAg和HBcAg在肝炎病人肝组织内的分布.....(138)
33. 亚急性重型乙型肝炎肝细胞坏死机理的探讨.....(140)
34. 慢性无症状乙型肝炎病毒感染者的临床病理学特点.....(144)

摘 要 部 分

一、流行病学方面

1. HBsAg 阳性和阴性母亲儿童乙型肝炎感染情况随 访 观 察.....(150)
2. 上海地区婴儿乙型肝炎垂直传播与水平传播机率的比较.....(151)
3. HBV 胎内传播及围产期传播 的 研 究.....(151)
4. 以HBV DNA观察乙肝疫苗阻断HBV母婴传播的效果.....(152)
5. 婴儿接受乙肝疫苗阻断乙肝病毒母婴传播过程中转氨酶异常的观察.....(153)
6. 初乳传播乙型肝炎的病毒学证据.....(153)
7. HBeAg 阳性产妇之新生儿对HBIG及乙肝疫苗的被动自动免疫应答
(初报).....(154)
8. 中效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)阻断乙肝母婴传播的两年效果 观 察.....(155)
9. 皮内注射乙肝疫苗预防小儿乙肝病毒感染的初步研究.....(155)
10. 用乙型肝炎灭活疫苗和HBIG阻断HBV母-婴传播的 研 究.....(156)
11. HBV母婴围产期传播及疫 苗 阻 断.....(157)
12. 乙型肝炎疫苗及HBIG 阻断母婴传播的效果 观 察.....(158)
13. 乙型肝炎疫苗减量免疫新生儿的免疫效果观察.....(158)
14. 中国乙型肝炎疫苗少量人群血清学效果的研究.....(159)
15. 婴儿肝炎综合症的病毒病原初步观察.....(159)
16. 幼儿园儿童感染HBsAg的随 访 观 察.....(160)
17. 幼托机构中HBsAg携带者传染源作用研究的初 步 报 告.....(160)
18. 高效价乙型肝炎免疫球蛋白的研制.....(161)

19. 上海与北方某郊区甲型肝炎流行趋势的分析研究·····	(162)
20. 一起学校甲肝流行人群抗体的血清学分析·····	(162)
21. 福州一次急性病毒性肝炎暴发流行的病原学分型及其临床特点的探讨·····	(163)
22. 甲型肝炎隐性感染情况的调查·····	(164)
23. 北京郊区甲型病毒性肝炎的流行病学研究·····	(165)
24. 天津市二十三年来病毒性肝炎流行特点与变迁·····	(166)
25. 106例HBsAg携带者第7~12年追踪观察及影响转归因素的探讨·····	(167)
26. 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)无症状携带者的传染源作用·····	(168)
27. 血清中乙型肝炎表面抗体的检测——灵敏度比较与血清流行病学调查·····	(169)
28. 辽宁省乙型肝炎病毒感染的动态观察·····	(170)
29. 乙型肝炎表面抗原无症状携带者的传染性及其传染源作用的研究·····	(171)
30. 613名医院工作人员甲、乙型病毒性肝炎的流行病学研究(Ⅱ): HAV和 HBV新感染及HB疫苗试用结果的一年观察·····	(172)
31. HBsAg阳性者转归随访调查·····	(172)
32. 慢性HBsAg携带者类型研究及处理原则探讨·····	(173)
33. 成年人急性病毒性肝炎的血清学分型·····	(173)
34. 非甲非乙型肝炎和乙型肝炎混合流行的可能性: 成批谷丙转氨酶增高 的调查·····	(174)
35. “肝炎消毒剂333”杀灭乙型肝炎病毒效果的研究·····	(175)
36. “84”洗消毒液对乙型肝炎及脊髓灰质炎病毒的杀灭作用·····	(176)
37. 环氧乙烷与氟里昂混合气体对HBV灭活试验的观察·····	(176)
38. 应用北美旱獭肝炎病毒(WHV)感染我国西伯利亚旱獭研究初报·····	(177)
39. 一起农村甲型肝炎流行的血清学调查·····	(178)

二、检 验 方 面

40. 应用间接免疫荧光技术检测甲型肝炎IgM抗体·····	(180)
41. 应用A549细胞分离到一株致细胞病变的甲型肝炎病毒·····	(180)
42. 利用人胚肺二倍体细胞株 ₂ BS培养甲型肝炎病毒的研究·····	(181)
43. 慢性乙型肝炎、肝硬化患者发中六种元素的测定及其临床意义·····	(181)
44. 关于XR抗原的临床与实验研究·····	(183)
45. 肝炎患者的肝穿刺活检组织HBV DNA研究·····	(184)
46. 血清中乙型肝炎病毒DNA的检测·····	(184)
47. 排除法诊断非甲非乙型肝炎的探讨: 血清HBV DNA与Dane粒子 关系的研究·····	(185)
48. 174例各类乙型肝炎病人血清中HBV DNA和HBV DNA特异聚合酶(DNA-P) 的测定与观察·····	(186)
49. 应用分子杂交法检测急、慢性肝炎血清乙肝DNA的临床研究·····	(187)
50. 重症病毒性肝炎早期诊断的敏感方法——血清前白蛋白的检测·····	(188)
51. 直接检测血清HBV DNA在肝病临床应用的初步探讨·····	(188)

52. 在HBsAg阳性母亲流产的胎儿肝细胞基因组中检出整合型HBV DNA顺序…(189)
53. 熊猴感染乙型肝炎病毒的实验观察……………(191)
54. 抗乙型肝炎核心抗原单克隆抗体的研究……………(191)
55. RIA法及ELISA法检测血清中HBcAg……………(192)
56. 乙型病毒性肝炎 HBcAb的提纯……………(193)
57. 用ELISA提高肝炎病人中HBV五项血清学标志的检出率……………(194)
58. 病毒性肝炎患者IgM、IgG—抗HBc平行检测临床意义的初步研究……………(195)
59. IgM—抗HBc(ELISA)检测中类风湿因子(RF)的干扰作用及去除的研究……………(195)
60. 中西药物对PLC/PRF/5人肝癌细胞系产生HBsAg的调节……………(196)
61. 抗人 μ 链单克隆抗体在病毒性肝炎中的应用……………(197)
62. 病毒性肝炎循环免疫复合物和乙型肝炎HBsAg-CIC、HBeAg-CIC、
抗-HBc-CIC的检测及临床意义……………(198)

三、诊断方面

63. 慢性肝组织内淋巴细胞亚群检测的初步报告……………(199)
64. 乙型肝炎病人肝特异性循环免疫复合物(LSP-IC)的研究……………(200)
65. HBsAg无症状携带者的免疫功能探讨……………(200)
66. 各型病毒性肝炎肝特异性蛋白抗体(LP-2)的检测……………(201)
67. HBsAg/IgM复合物及慢性HBV感染中临床意义的研究……………(202)
68. 乙型肝炎患者血清中HBsAg/IgM复合物的研究……………(203)
69. 儿童急性病毒性肝炎血清抗HBcIgM动态观察及其临床意义……………(204)
70. 抗HBcIgM在246例各种形式的乙型肝炎病毒感染中的临床意义……………(204)
71. 骨髓HBsAg与乙型肝炎……………(205)
72. 30例HBsAg阴性急、慢性肝炎血清病原学检测与乙型肝炎感染的临床研究…(205)
73. 慢性HBsAg携带者中HBV复制类型研究……………(206)
74. 色氨酸在肝昏迷发病机制中的地位……………(207)
75. 272例重症肝炎肝功能改变与病情转归的关系……………(207)
76. 病毒性肝炎白陶土部分凝血活酶生成时间测定的临床意义……………(208)
77. 肝炎肝硬化死亡原因分析—探讨肝坏死的形成与防治……………(209)
78. 150例肝病患者的内毒素血症的检测和动物实验观察……………(209)
79. 电子计算机预报重症肝炎……………(210)
80. 薄层色谱荧光测定法对血清游离支链氨基酸与芳香氨基酸比值的研究……………(211)
81. “肝安注射液”治疗重症病毒性肝炎……………(211)
82. 高支链氨基酸(BCAA)注射液治疗肝性脑病的临床研究……………(212)
83. 肝病用支链氨基酸(BCAA-3H)注射液治疗肝昏迷及各型肝炎44例疗效
观察……………(213)
84. 肝昏迷有效苏醒剂—复方支链氨基酸的疗效研究……………(214)
85. 乙型肝炎血清蛋白分析及其临床意义……………(215)

86. 血浆纤维结合蛋白在各型病毒性肝炎中的初步观察·····	(215)
87. 血清前白蛋白的测定在肝炎、肝硬化中的临床意义·····	(216)
88. 肝肾疾病运铁蛋白的初步研究·····	(217)
89. 乙型肝炎和肝硬化患者胰高血糖素负荷后血浆C-AMP的反应性·····	(217)
90. 慢性病毒性肝炎的外周微循环临床观察及中药治疗·····	(219)
91. HBsAg免疫RNA治疗乙型慢性活动性肝炎的临床试验·····	(219)
92. Ara-A并用灵芝治疗乙型慢活肝的研究·····	(221)
93. 无环鸟苷治疗乙型肝炎临床研究·····	(223)
94. 近红外信息辐照治疗慢性活动性肝炎疗效观察初步报告·····	(223)
95. 中草药“扶正祛邪”治疗乙型肝炎抗原携带者的初步观察·····	(224)
96. 婴儿急性重型病毒性肝炎31例临床分析·····	(225)
✓97. 学龄前儿童急性乙型肝炎37例随访观察·····	(225)
98. 急性病毒性肝炎的甲状腺功能状态·····	(226)
99. 70例肝穿刺诊断的肝炎患者空腹血清结合胆酸分析·····	(227)
100. 福州地区104例散发性急性病毒性肝炎的病原学分型及临床特点的分析·····	(227)
101. 急性病毒性肝炎血清中高密度脂蛋白——胆固醇含量改变的观察·····	(228)
102. 非甲非乙肝炎相关抗原的一些特性的初步探索·····	(229)
103. B型超声显象诊断慢性病毒性肝炎的探讨·····	(229)
104. HBsAg(+)慢性活动性肝炎的B型超声实时显象-附128例资料分析·····	(230)
105. 妊娠合并急性病毒性肝炎42例临床分析·····	(231)

四、病理方面

106. 亚急性重型肝炎临床与病理研究·····	(233)
107. 重症肝炎58例尸检分析·····	(234)
108. 重症肝炎临床与病原学分型的研究·····	(234)
109. 急性重型与亚急性重型肝炎病理鉴别诊断·····	(235)
110. 病毒性肝炎215例免疫病理探讨·····	(236)
111. 肝炎患者的肝穿刺活检组织HBV DNA研究·····	(237)
✓112. 肝功单项异常与肝组织内HBsAg和HBcAg阳性之间的关系·····	(237)
113. 病毒性乙型肝炎表面抗原(HBsAg)在肝小叶分布形式与临床关系的研究·····	(238)
114. 酶抗体法标记HBsAg在肝病理组织学定位及其存在和分布形式的探讨·····	(239)
115. 肝组织内HBsAg的免疫组织化学研究·····	(240)
116. 慢性乙型肝炎肝细胞核内嗜伊红物质(LNS)与血清乙肝DNA关系的研究·····	(241)
117. 肝穿组织学诊断慢性病毒性肝炎可靠性的研究·····	(242)
118. NANB型肝炎与慢性肝炎及肝硬化关系的病理及临床的初步探讨·····	(242)

119.肝硬化、肝癌与病毒性肝炎关系的病理组织学的观察.....	(243)
120.各型病毒性肝炎肝脏超微病理研究.....	(245)
121.病毒性肝炎肝微循环部位的变化及其影响.....	(245)
122.原位肝细胞形成胶原纤维的形态学证据.....	(246)
123.婴儿慢性活动性肝炎的病理研究.....	(246)
病毒性肝炎防治方案(试行)	(247)

全文部分

1. 第三次全国病毒性肝炎专题学术会议纪要

1984年12月25~30日于南宁

中华医学会传染病与寄生虫病学会及卫生部科委病毒性肝炎专题委员会联合召开的全国病毒性肝炎专题学术会议于1984年12月25日~30日在南宁举行。到会正式代表247人,列席代表131人。包括临床、流行病学、防疫、病毒学、生物化学、药理学、病理及检验等多方面的医务工作者。国家科委及卫生部对会议十分关怀,也派人参加了会议。广西壮族自治区科协及卫生厅的领导亲自出席了开幕式。自从国家科委将病毒性肝炎列为“六五”期间国家重点攻关项目以来,全国从事病毒性肝炎防治研究的科技工作者深受鼓舞,努力奋斗,一年来取得了很大的成果。大会共收到论文455篇。这次会议虽然和上次会议相距时间较短,但收到的论文不仅数量多,质量也有很大提高。本次会议论文的特点为基础和临床紧密结合,互相促进。在肝炎的病理学研究及乙型肝炎的防治研究,都充分发挥了我国的特色。对肝炎的免疫发病机理,病毒的分子生物学及诊断技术也都已接近当前世界水平。这次会议采取了专题报告、大小会论文报告及讨论相结合的方式,会议开得生动活泼。通过互相交流,互相启发,普遍反映收获大,对今后进一步开展肝炎防治研究有重大意义。会议中对“病毒性肝炎防治方案”进行了部分修订。参加攻关研究单位向主管部门汇报了近一年来工作进展的情况,并进一步制订了1985年的攻关计划,争取在新的一年里,做出更好的成绩,迎接国际性肝炎会议的召开。

一、流行病学

我国肝炎流行病学工作,几年来有很大进展。已从断面流行病学调查走向专题,定点性前瞻性调查。因而所揭示的问题更深入,更细致。在所用检测试剂方面已较普遍采用放射免疫、ELISA等敏感方法进行病原血清学检测。有部分单位已应用HBV-DNA杂交的方法作为临床治疗与疫源管理的判断指标。

关于HBV母婴传播及其阻断:HBsAg阳性母亲,尤其是HBeAg阳性母亲对新生儿围产期的感染是严重的。用琼脂扩散法测得的HBeAg阳性母亲几乎可使100%的新生儿在出生后3~6个月成为HBsAg携带者。用ELISA法测得的也可使70~80%的新生儿成为HBsAg携带者。血清HBsAg的滴度高低与HBV母婴围产期传播呈正相关。婴儿围产期被HBV感染成为HBsAg携带者后,约80%可成为无症状持续抗原携带者。少数可以出现HBV宫内感染。

HBeAg甲醛灭活疫苗已证明可以阻断大部分HBV围产期传播,如果和HBIG合用,效果更佳。新生儿接种疫苗后,抗体反应较轻,成年好,无副作用、可以推广使用。我国对母婴HBV传播及其阻断研究方面已处于世界领先地位。

大面积、定点HBV流行病学前瞻性调查。如河北省正定县对7万人群进行了一年的HBV流行病学前瞻性调查,用敏感检测试剂(Abbott、RIA及国产RIA)揭示了我国肝炎中发区HBV感染、现患、发病率等综合资料,得出了一些值得注意的结论,为1979年流行病学资料的有力延伸。

另一宗值得提及的是84年以来,各地对79年第一次全国流行病学调查中的HBsAg携带者的4年转归调查。根据辽宁、河南的资料表明,每年均有少数HBsAg阳性者阴转,主要发生在血清HBsAg滴度较低和20岁以下人群。HBsAg携带者每年约5%转化为以慢迁肝为主的临床性肝炎。

关于HBsAg抗原携带者的传染源作用的研究。在幼儿园、托儿所,HBV对幼儿的感染问题值得重视。如河南省的二年前瞻性观察证明了HBsAg携带者儿童与非携带者儿童混托可造成对敏感儿童的感染。其感染的相对危险性比分托大7倍。并证明感染主要发生在托儿所内。但也有相反的观察结果,这个问题值得有组织地进行深入研究。

对于成年人中的HBsAg携带者的转归及其传染源作用的前瞻性观察,有的长达7~12年,证明每年约6%发展成各型临床肝炎。9年内阴转12.6%,阴转者平均携带5.4年。在部队新兵中的二年前瞻性观察证明在敏感人群中加进一个HBeAg阳性指示对象后,其感染的危险性较无指示对象的人群大3.5倍;而指示对象为HBsAg阳性, HBeAg阴性者,其感染的相对危险性只有1.35;故HBeAg阳性人群是HBV传染源管理的主要对象。

至于甲型肝炎的流行,在我国仍然是一个重要的问题,大多数为接触传播性流行。因食用毛蚶引起小暴发流行者已有数起。儿童发病占首位,北方诸省的发病仍以儿童为主。有明显的季节性。流行性非甲非乙型肝炎在我国部分地区似有发生,但尚待进一步确定。

二、诊断

对病毒抗原的检测大部分已采用较敏感的ELISA及RIA法。对乙肝病毒的分子生物学方面的研究也取得了一些进展。很多单位均采用斑点杂交法检测血清HBV-DNA,认为灵敏、可靠。采用分子杂交方法,对乙肝病人外周白细胞和肝癌细胞中的HBV-DNA状态也进行了研究。并已将一例肝癌细胞中HBV-DNA整合片段的分子克隆化,对了解其发病机理有一定帮助。根据慢性乙型肝炎病人肝内HBV-DNA的检测结果,发现HBeAg阳性组的HBV-DNA全部阳性,而抗HBe阳性组,仍有部分HBV-DNA亦为阳性,说明抗HBe阳性并不标志HBV复制停止及无传染性。至于HBV-DNA的探针,除用³²P标记外,也可采用生物素代替³²P进行标记。此外,在基因重组的工作中,已将质粒中能表达HBsAg的基因片段,通过重新组合合成几种质粒,使用这些质粒在小鼠JTK细胞中得到HBsAg较高的表达水平。

乙型肝炎病人不仅诱导干扰素能力低下,同时2'-5'寡腺苷酸合成酶E活性也见减低,结合HBV-DNA的研究,提示2'-5'寡A合成酶E不是阻断乙肝病毒增殖的主要环节。对慢性肝炎还进行了血清IgE的检测,发现IgE和SGPT呈正相关, IgE升高者肝炎病变显著。曾试用抗过敏药治疗,似有一定苗头。采用自制羊抗人 α 链血清和鼠单克隆抗HBC抗体,制成检测抗HBC IgM试剂盒,自制抗人 α 链单克隆抗体及多克隆抗体均和国外同类产品效果相似。并已建立产生抗甲肝抗体的杂交瘤细胞系,有利于今后对甲肝病毒的研究。对甲肝病毒的分离培养也取得了进展。用A549细胞及人胚肺二倍体细胞分离甲肝病毒成功,对于今后制备甲肝诊断试剂有很大帮助。

对于病毒性肝炎的诊断除病毒的免疫诊断外,血清酶学诊断也是一个重要方法。今后应

加强这方面的研究。

至于病毒性肝炎的动物模型,对于病原诊断及发病机理研究均有重大价值。最近我国已引进北美旱獭(土拨鼠),并捕获了我国西北地区的旱獭,通过对其嗜肝病毒的研究,将会推进对人HBV的研究工作。目前将北美土拨鼠嗜肝病毒WCHV-DNA阳性血清接种6只中国旱獭,结果5只测得DNA多聚酶阳性,值得进一步深入研究。

三、免疫发病机理及临床

目前多数学者认为乙型肝炎发病和机体免疫应答及免疫调节功能紊乱有关。重症肝炎及慢活肝均可见ConA诱导抑制性细胞功能低下,可能系继发于血清抑制因子。利用胸腺肽体外及体内调节抑制性细胞功能,发现临床进步患者可见抑制性细胞功能增强及抗LSP反应减低。测定自肝细胞毒试验,急、慢性肝炎及重症肝炎阳性率增高。T细胞的细胞毒可被抗HBe阻断,提示其抗原可能为HBeAg。用ABC法可以发现慢活肝患者肝细胞膜上有HBeAg表达。对肝组织内浸润的淋巴细胞分群。发现慢活肝的肝组织较非慢活肝的OKT₈细胞增多(抑制性/细胞毒性T细胞),提示慢活肝的局灶性肝坏死可能和T细胞介导的细胞毒有关。最近并发现重症肝炎及慢活肝患者的血清抗LSP免疫复合物阳性率较高,说明肝细胞坏死后有大量LSP入血,但其在肝炎发病中的意义有待阐明。

重症肝炎细胞大片坏死的机理显然不能单以T细胞的细胞毒来解释。用酶学组化染色,可以发现残存肝细胞有严重溶酶体酶激活现象,提示可能有些体液因子或非免疫因素和肝细胞广泛坏死有关。动物实验已证明内毒素可以加重半乳糖胺引起的肝坏死,临床上也可见出现严重内毒素血症时常可见病情加重。

病毒性肝炎的血清蛋白及内分泌改变是一个值得重视的课题,急性肝炎可见 α_1 AT、铜兰蛋白及转铁蛋白下降,而慢活肝则除上述外尚可见补体C₄及血浆纤粘素下降。此外血清前白蛋白及HDL-胆固醇在黄疸性肝炎及重症肝炎也有下降。肝脏为人体主要蛋白质合成场所,重症肝炎常有多种蛋白代谢紊乱,因而引起机体免疫功能、凝血系统等一系列内环境平衡紊乱,促使病情加重。

急、慢性肝炎及重症肝炎均可见血清胰高血糖素、胰岛素及C肽水平升高。有人认为事先测定胰高血糖素负荷后的CAMP反应,可以估计疗效及判断预后,值得重复验证。

肝功能试验对肝炎的诊断及估计重症肝炎的预后均有一定意义。如胆红质、血清胆固醇、胆固醇脂、凝血酶元时间、白陶土凝血活酶生成时间,以及明显白细胞增高及严重低钠、低钾均提示预后不良。有人曾用微电机预测重症肝炎预后,是一个新的尝试。血清游离色氨酸水平可以反映肝实质损害,并可用来估计预后。对重症肝炎并发细菌感染为重要死亡原因之一,如合并真菌感染者30例中26例死亡。真菌性肝炎以霉菌最为多见,其次为白色念珠菌感染。认为和激素及抗菌素应用有关。

婴儿急性重型病毒性肝炎发病以3个月以内为高,病死率较高。学龄前儿童乙型肝炎发病者多数母亲血清HBsAg为阳性。恢复期后易于转为慢性携带者。6年后血清HBsAg仍为大多阳性。妊娠合并急性病毒性肝炎预后较差,发病于妊娠末期者易于转为重肝,且易于发生早产及流产,应特别注意围产期保健。

四、病理

近年来国内开展酶联免疫病理研究的报告较多,不仅可以阐明发病机理,而且对肝炎的病原学诊断也有一定帮助。不少血清HBsAg阴性的病例,肝组织内HBV标志仍为阳性。有

人采用ABC及双桥PAP法研究HBV标志在肝组织内分布,认为HBsAg膜型和弥漫型与慢性活动性肝炎的病情有关。HBcAg也可以分为三型,单纯核型多见于静止的肝组织内。HBcAg和HBsAg膜型和弥漫型分布常为一致,肝内多呈活动性病变,而HBsAg为包涵体型或周边型者细胞内HBcAg可以为阴性。

无症状携带者的肝穿刺活检,大多数患者肝内有程度不等的病变,其中少数为慢活肝。多数为轻微病变或非特异性炎症反应或慢迁肝,对其性质值得进一步研究。

近年来国内对重症肝炎的病理研究较多,认为急性重症肝炎多为中心性坏死,亚急性重肝也以中心性坏死为主,少数有桥形坏死,坏死程度不及前者。急性重症死亡病例多呈广泛肝细胞坏死,存活病例急性期多为小灶性广泛坏死,部分融合,与残存肝细胞各占50%,浸润细胞以淋巴细胞为主,清醒期则坏死面积减少,恢复期残留部分变性肝细胞。在重症肝炎进行组化染色,可以发现残存肝细胞有酸性磷酸酶活性增强。我国已从少数慢性肝炎的肝组织内检出Delta因子,对乙型肝炎的慢性化及转化为重症肝炎的作用有待进一步观察。

五、治 疗

对慢性乙型肝炎及重症肝炎的治疗是一个迫切需要解决的难题,为清除乙型肝炎病毒感染,曾试用阿糖腺苷加灵芝,特异性免疫核糖核酸,无环乌苷、聚肌胞或山豆根注射液等,似乎对消除HBV的血清标志有一些苗头。采用胸腺肽治疗似可使临床症状获得不同程度改善、但对清除病毒标志无效。

不同配方的复方支链氨基酸注射液可改善重症肝炎的氨基酸代谢紊乱,可能促使肝昏迷苏醒。目前对重症肝炎的治疗仍以综合疗法为主。对纠正各种代谢紊乱及防止并发症已建立一套行之有效的方法,如使肝昏迷苏醒,防止继发感染及出血均已取得一定效果。采用新鲜血浆,胰高血糖素及胰岛素,胸腺肽及活跃微循环等综合措施,似稍可提高存活率。

六、展 望

近年我国对病毒性肝炎的科研虽然取得了一些成绩,但对很多关键性问题仍然没有突破。所以要达到逐步减低肝炎发病率,控制肝炎流行,治愈慢性肝炎,提高对危重病例抢救成活率,仍有大量工作要做。应继续加强基础理论和防治实践相结合的研究,打破学科界限,加强协作,在下列方面进行深入研究。

1. 加强病毒性肝炎的病原学研究,包括甲型、乙型及非甲非乙型。深入开展病毒生物学及分子生物学的研究。进一步了解乙型肝炎病毒复制和基因整合的规律,整合基因的远期后果及对机体免疫功能的影响,以便探索清除HBV-DNA的有效途径。

2. 对乙型肝炎的流行病学研究应进一步加强,特别注意对婴幼儿的传染作用。

3. 加强乙型肝炎血源性疫苗及高效价HBsIg大量生产和使用的研究,认真做好大面积流行病学效果考核,争取早日在控制乙肝流行上应用并收到效果。与此同时,加快第二代(基因工程)疫苗的研制和应用。

4. 研究肝细胞变性坏死的机理,包括免疫及非免疫性因素,寻找防止肝细胞坏死及促进肝细胞再生的方法。在肝炎的免疫发病机理研究中,应注意体内、外结合;形态和机能结合;病毒靶抗原标记和组化酶分布及效应细胞表现型分布相结合;以便进一步了解免疫细胞、免疫分子和肝细胞损害的关系,为免疫调节治疗提供依据。

5. 大力加强慢性肝炎及重症肝炎的治疗研究。慢性肝炎的治疗应包括抗病毒疗法、免疫调节治疗、防止肝细胞坏死及抗纤维化形成四方面。重症肝炎病死率高,内环境平衡严重

紊乱，病情复杂，应加强基础和临床相结合的研究，找出主要矛盾，建立有主导措施的综合疗法，提高存活率。

6. 加强对肝炎动物模型的研究。

7. 继续大力加强病毒性肝炎诊断用品研究，做好标化工作。提高甲、乙型肝炎现有试剂质量。并推广新技术。如HBV-DNA杂交技术、改进其探针标记方法，并侧重解决大量生产供应问题，以便推广使用。使病毒性肝炎的诊断普遍提高到新的水平，并促进肝炎防治及发病机理研究的发展。

七、建 议

为加强肝炎防治研究的领导，做好计划安排，保证攻关课题的顺利完成，尽快控制本病的发生及传播，提高肝炎治愈率，特向有关领导建议如下：

1. 建议卫生部成立防治病毒性肝炎领导小组，统一领导各方面力量，协同作战。
2. 成立病毒性肝炎防治研究中心。
3. 组织卫生部肝炎专题委员会及传染病与寄生虫病学会专业人员，制定七·五规划中关于病毒性肝炎重点攻关课题规划，并组织落实全国有条件单位承担攻关课题。
4. 中央及各省、市均应拨出专款用于防治病毒性肝炎的研究。
5. 加强卫生部科委肝炎专题委员会作用。
6. 建议制定防治病毒性肝炎的条例，如医疗及预防注射时，必须实行一人一针一筒，并严格执行。
7. 提高试剂质量，做到检测试剂标准化。
8. 组织力量对肝炎药物进行评价，淘汰一部分无效药物。

一、流行病学方面

2. 我国病毒性肝炎流行病学研究状况

中国预防医学中心病毒研究所 刘崇柏

病毒性肝炎系一世界性传染病，流行强度以亚、非、中东及某些拉美国家较多，我国属世界高流行区之一，世界约有2亿HBsAg携带者其中的一半在我国，人群甲型肝炎的感染率约在70%以上，乙型肝炎的感染率也在50—80%之间且受染年龄较早，5—10岁就可达感染高峰，乙型肝炎表面抗原的携带率约10%，人群中慢性肝炎病人约占现患病人的60%以上，某些肝炎高流行区与肝癌的高发区相伴随，因此，HBV可能是致癌主要因素之一。故病毒性肝炎在一些烈性传染病得到控制的今天已成为我国重要社会卫生问题之一，其造成的社会经济损失十分严重。

自1978年以来我国有四次全国性肝炎学术会议及一系列的专题学术工作会议，79—80年我们曾组织了一次全国规模有计划的肝炎流行病学断面调查，该次调查就其科学性广泛性及先进性讲为世界前所未有，摸清了我国肝炎的流行病学基本规律。经过四年的实践充分证明了这些规律及数据的科学性和可靠性，为推动我国肝炎防治起了重要作用。

这些基本规律概括起来为：

一、高流行率，HBV为50—80%，高发病率，0.94%，高患病率现症病人在人群中约占2.67%。

二、感染年龄早，5—10岁可达感染高峰，此类儿童HBsAg携带率高，HBcAg阳性率也很高，用琼脂扩散法可达40%，为极其危险的传染源。

三、无特殊易感职业人群，与西方国家不同，在我国医生和血透析单位工作人员其感染的危险性不比其他职业人群高。

四、HBsAg携带者母亲围产期对新生儿的传播十分严重，此类婴儿中约40%在出生后3—6个月成为HBsAg携带者，其中80%可以为抗原持续携带者，故HBsAg携带者中的近一半可能是婴儿期HBV感染后累积而成。而西欧、澳洲、北美洲、北欧国家的人群感染情况与此相反。以美国为例，自1966年开始了有系统的HBV、HAV疫情统计，自1974年开始非甲非乙肝炎也做了分别疫情报告。从七十年代初期甲型肝炎发病率开始持续下降到1982年发病率只有10.1/10万，发病主要在青成年人，而乙型肝炎的发病率有上升的趋势，从1972年的4.52/10万上升到1982年的9.58/10万。在人群中HBsAg的携带率约0.1—0.2%，HBV感染率约5%，而甲型肝炎在西欧、北美、北欧等国家早已不是严重的社会卫生问题，如瑞典甲型肝炎抗体在人群中的阳性率只有13%，挪威17%，在美、日、澳、西德等约40%—60%，且发病主要在青成年人，在非洲及东南亚地区某些国家与我国相似，另一些国家流行轻些，如印度、斯里兰卡人群HBsAg携带率为0.9—2%，和日本相似。孟加拉、缅甸、泰国、马来西亚、新加坡、印度尼西亚等HBsAg

携带率约7—10%，其中以新加坡的华人最高13.6%，人群中甲型肝炎的感染率与我国相似，如印度、斯里兰卡、缅甸约在75—95%。均属于甲型肝炎高发区。

至于以肠胃道外传播途径为主的非甲非乙型肝炎的发病流行至今没有精确的病原血清学统计，世界各地的报导相似，约占急性肝炎病人的10—30%。流行性非甲非乙型肝炎，目前主要发生在印度北方邦和尼泊尔等地，最近的一次报导在印度北方邦290例急性肝炎病人中流行性NANB约占53%，主要发生在青成年人中，其流行特征与甲肝酷似，以食物、水源性及接触性传播为主，暴肝比例大约12%，孕妇死亡率约30%。我国尚无证据充足的报导，但在我国南方及新疆似有流行，要特别引起重视。

我国肝炎流行病学工作几年来进展很大，已从断面流行病学调查走向专题定点，前瞻性调查，因而所揭示的问题更深入更细致，在所用检测试剂方面已较普遍采用放射免疫、Elisa等敏感方法进行病原血清学检测，部分单位已应用HBV-DNA探针杂交方法作为临床治疗与疫苗管理的判断指标。

继1979—1980年全国断面肝炎流行病学调查以来，全国统一有计划性的流行病学调查行动已基本结束，但仍有一些工作值得一提，如84年对1979—1980年断面调查中的部份HBsAg携带者的配对转归调查目前正在总结中，仅根据辽宁、河南省的资料表明，人群一次调查中所得HBsAg阳性者，平均年阴转率约10%，第一年阴转率较高后来逐渐减少，HBsAg滴度低的20岁以下人群阴转较快，HBsAg携带者每年以约3—5%的比例转化为以慢迁肝为主的临床性肝炎。此结果与国外报导相似。

在大面积定点HBV流行病学前瞻性调查中如河北省正定县对7万农村整体人群进行了HBV流行病学前瞻性调查，用敏感检测试剂(Abbott RiA或用国产RiA)揭示了我国肝炎中发区HBV感染，现患及发病率等综合资料得出一些值得注意的结论，表明在肝炎中发区农村整体人群约60%已被HBV所感染，并且揭示婴儿期注射器消毒不严的连续免疫注射可能是HBV医源性传播的重要一环。

关于HBsAg抗原携带者的传染源作用的研究难度较大，多年来没有很好解决，尤其在幼儿园或托儿所HBsAg携带者对幼儿的感染问题一直未能得到客观证实，这次会议上有好的论文，证明托幼机构中HBsAg携带者的传染源作用是明显的，HBsAg携带者儿童与非携带者儿童混托可造成对敏感儿童的感染，其感染的相对危险性比托大7倍，并证明感染主要发生在托儿所但也有相反的观察结果，这个问题太重要了，值得有组织的进行深入研究。在集体青年人群中2年前瞻性观察，证明在HBV易感人群中加进一个HBeAg阳性的指示对象，其感染的危险性较无指示对象的人群大3.5倍，而指示对象为HBsAg阳性，HBeAg阴性者，其感染的相对危险性为1.35，故HBeAg阳性携带者是HBV传播源管理的主要对象。

关于HBV母婴围产期传播在我国有特殊意义，一般有色人种HBsAg携带者母亲在围产期对婴儿的感染较白种人种机率高，蒙古利亚人种尤高，恐与遗传基因有关，HBeAg阳性母亲是围产期传播的关键因素，用琼脂扩散法测得的HBeAg母亲生的婴儿，几乎100%在出生后3—6个月成为HBsAg携带者，其中80%成为持续HBsAg携带者，用Elisa法测得的HBeAg阳性母亲，其新生儿的HBsAg携带率也可达60—70%，血清HBsAg的滴度高低与HBV母婴围产期传播呈正相关。HBsAg灭活疫苗经国内外广泛应用，已证明安全有效，新生儿出生后在12小时内进行免疫，证明阻断HBV感染效果好，保护率可达70—80%，新生儿对疫苗的免疫反应较青年人佳，同时无严重副反应，我们不仅对HBV母婴围产期传播及疫苗阻断有较广泛

的研究,对HBV胎内传播也在HBsAg母亲流产胎儿中进行了系统研究,并证明HBV确能在胎内造成胎儿感染。

关于甲型肝炎仍是我国的重要传染病,在北方发病仍以儿童为主,秋冬季节为发病高峰,但近几年来随着生活条件的改善,甲型肝炎有向大年龄组转移的趋向,但仍不显著,流行呈散在性多为接触性传播,因食用未熟毛蚶已引起多次流行,有关部门应切实注意。由于甲型肝炎在组织培养上大量繁殖仍有困难,抗原来源不足,故甲肝诊断成套试剂的供应还未完成。

我国肝炎的高流行状况因素是复杂的,恐因民族习惯与社会卫生等多方所造成,如夏威夷、新加坡、华裔美国公民、香港等地生活条件较国内优裕,但乙型肝炎的感染率仍很高。另一例子为以色列复国后犹太人自世界各地返国定居,根据原居住地的不同,他们的HBV感染率亦不同,定居后第二、三代HBsAg的感染率逐渐下降,故HBV感染率之高主要不是人种因素所决定而是社会因素。

中华民族受长期的封建统治,闭关锁国形成了极其完美而独特的民族文化,这种文化成为民族内聚力及爱国主义的源泉,但也是保守与固步的所在。家庭成员间,亲朋间的过密生活接触及不分贫富均坚持共餐制等,恐为海内、外中国人HBV感染率较其他人种高的重要原因之一。

这里特别提到的是预防医源性传播的问题,由于医院管理的不善,我国目前尚无卫生法,及某些临床医护人员预防知识的不足,和或多或少的轻视预防工作,在无意中,由于不洁的手术仪器,注射针,穿刺针,针灸针造成人为的乙型肝炎传播,这种例子是很多的,应引起卫生行政部门的注意,如不解决这些问题,恐我国肝炎的预防控制是困难的。

3. 我国HBV中发区农村人群HBV感染概况

刘崇柏¹ 曹惠霖¹ 刘宗芳¹ 朱建会¹ 汪 媛¹ 陈淑霞¹
孙承德² 唐金陵² 马丰维² 刘永占² 刘增平² 罗全双³
谢永富³ 郭既贤³ 曹铭林³ 赵 瑞³ 陈吉朝³

我国是病毒性肝炎高发区之一,流行十分严重,已构成社会卫生问题。近年来由于HBsAg灭活疫苗的生产和基因工程疫苗的研制,控制乙型肝炎(简称乙肝)已有可能,故摸清人群乙肝流行规律,制定疫苗使用策略十分迫切。本文选择人群HBsAg携带中等的河北省正定县四个公社作点,于1983年5月始,对HBV感染概况作了全面调查,该四公社1981—1982年曾有一次大的甲型肝炎流行,83—84年处于甲肝流行的静止期。

对象和方法

1. 对象:以该县吴兴、南岗、诸福屯和韩家楼四个公社,计32个大队,69287人。作为肝炎现病率、年发病率和死亡率调查对象。取南岗和诸福屯公社的三个大队(自然村)全人群,作HBV感染率的血清流行病学调查。

注:1. 中国预防医学中心病毒所

2. 河北省防疫站

3. 正定县防疫站

2. 普查方法: 组织临床、流行病学混合调查组。按82年人口普查底册, 逐户逐人询问既往肝炎史、流行病史和肝炎临床症状。对任何一项阳性者作体检, 采空腹静脉血, 并建立个案随访表。对初诊现患肝炎病例, 连续复查两次以作最后诊断。年发病率和死亡率(83年8月至84年7月), 按疫情报告, 并每月或每季进行普查复核一次。

3. 病原血清学检测: 每份血清均用Abbott乙型肝炎放射免疫药盒, Ausria、Ausab、Corab分别进行HBsAg、抗-HBs, 抗-HBc的检测。HBsAg的阳性判定界限为 $P/N > 2.1$, 抗-HBs为 $P/N > 5.0$, 抗-HBc按药盒规定判定结果。抗-HBcIgM用黑龙江防疫站售品, 兔抗人 μ 链血清购自Sigma, 固相载体用上海40孔Elisa板, 检测方法为双夹心法, 首先用羊抗人 μ 链血清包被板孔, 然后依次加被检血清, HBcAg及过氧化物酶的抗-HBc标记物, 加底物显色, 以492nm测光吸收值 $S/N \geq 2.1$ 者为阳性。

类风湿因子的去除:

一、待检标本预先用市售类风湿因子乳胶玻片法进行预排除, 凡待检血清经1:100稀释后仍有凝集反应的剔除。

二、待检标本(抗-HBc阳性者), 经类风湿因子预选后经1:1000稀释, 同时加入二行孔内孵育洗净, 一孔加HBcAg, 另一孔加稀释液, 然后加底物, 两孔同时显色者剔除, 只有HBcAg孔显色者为抗-HBcIgM阳性。SGPT(改良赖氏法) ≥ 40 单位为异常。TTT > 6 单位为异常。

4. 肝炎临床诊断, 按83年郑州肝炎会议标准。

结 果

一、肝炎患病率: 共调查67935人, 占全人群的98.0%。诊断为现症肝炎者619例, 占调查人数的0.91%。其中慢迁肝占83%, 少数为无黄疸型肝炎。各公社分布不同, 从0.67—1.25, 以吴兴公社为高。可见有两个年龄高峰, 分别为5—10岁和30—40岁组, 60岁以后明显下降, 但主要病例分布在30—40岁。在现患病人中, HBsAg阳性率为44.6%, 抗-HBs为33.3%, 抗-HBc为58.9%。按任一阳性计算, HBV的感染率为84.5%。无任何HBV指标者只占15.5%, 其中绝大部分可能为非甲非乙型肝炎。

二、发病率和死亡率: 全年新发肝炎62例, 发病为0.091%。急性黄胆型占49%, 余为无黄胆型。病例分布, 除4月份稍高外, 无季节性规律, 10岁以下儿童占26%。新发病例中HBsAg阳性者占26.3%, 抗-HBs57.8%, 抗-HBc57.8%, 任一项HBV感染指标阳性为82.5%。27例抗-HBc阳性者, 6例检出抗-HBcIgM(22.2%)。

全年与肝炎有关而死亡者14例, 死亡率为20.6/10万, 其中肝癌12例(85.7%), 亚急性肝坏死和肝硬化各一例, 死亡者均为男性, 最小16岁最大55岁, 平均 43.2 ± 9.7 岁, 肝癌病例中, 6例检测过HBsAg, 5例阳性(83.3%)。

三、HBV感染率: 随机选取二个公社的三个自然村全体人群, 共1236人, 采血1114人, 采血率90.1%, HBV的总感染率为64.2%, 男性64.1%, 女性64.2%, 两者无统计学差异,感染高峰在40—50岁组(82.3%), 0—4岁组最低37.5%, 总趋势是随年龄的增加而增加,二者呈正相关($r_s = 0.8061$ $P < 0.01$), 三个村中D村感染率最高71.7%, F为57.4%, Y为54%, D与F、与Y均有显著性差异, $X_2 = 26.0$ $P < 0.005$ 和 $X_2 = 15.0$ $P < 0.005$ 。HBsAg的检出率11.4%, 15—20岁组最高16%, 30岁以前年龄组间波动幅度较大8.7%, 30岁以后波

动幅度较少2.7%。

抗-HBs的总检出率为32.1%，10岁组及30岁—40岁组各有一个高峰，50岁以后逐渐下降。将10岁以前年龄组按2岁一组进行HBV感染率的统计。0—2岁有一个感染高峰（47.5%），8岁时又有一个高峰48.5%，这是很有意义的现象。0—2岁组感染率较高与家庭中父母HBsAg的携带状态无一致性，表明婴幼儿感染主要为水平传播。

抗-HBs阳性率：为58.4%。0—4岁组最低33.3%，50—60岁组最高77.2%，与人群HBV流行曲线相一致，随年龄的增加而增加（ $r_s=0.8182$ $P<0.01$ ）阳性率的分布男女间无差异。

抗-HBcIgM：抗-HBc阳性标本624份，以1:1000稀释后检出抗-HBcIgM24例，占抗-HBc阳性标本的3.8%，占采血总人数的2.15%，主要分布在HBsAg、抗-HBs同时存在者，以及HBsAg、抗-HBs、抗-HBc三者同时存在的人群中。

关于HBsAg，抗-HBs，抗-HBc三项HBV感染指标的分布状况，表明人群中最大量存在的是HBsAg+抗-HBc和抗-HBs+抗-HBc。单独抗-HBs或单独HBsAg存在者极少，而大量的抗-HBc在人群中单独存在。无疑抗-HBc是一个好的乙型肝炎感染的流行病学指标。

HBV感染指征的存在状态与滴度的关系：HBsAg与抗-HBc同时存在时两者的平均滴度最高，抗-HBs与抗-HBc同时存在时两者滴度高。各感染指标单独存在时滴度最低。其流行病学意义尚待进一步观察。

各HBV感染指征几何平均滴度与年龄分布趋势：HBsAg以50岁以上年龄组最高 $P/N=54.3$ 。一般讲随年龄的增加滴度逐渐增加，抗-HBc以15—20岁年龄组滴度最高 $P/N=11.7$ 随年龄的增加滴度逐渐下降，平均在 $P/N=8.0$ ，抗-HBs0—4岁组最高47.0，平均水平30.5，15—20岁有一高峰，然后下降，60岁以后急剧下降。

讨 论

根据1979—1980年全国肝炎流行病学调查结果，河北省HBsAg检出率为5.14%（RPHA），属肝炎中发区。本次用Abbott、RiA乙肝诊断药盒检测，HBsAg阳性率为11.4%，抗-HBs32.14%，抗-HBc58.4%，HBV总感染率为64.2%，仍属肝炎中发区，感染陡度以10岁以内儿童最大，年平均增长14.3%，而10岁以上5年增长率只有2.0%，可见儿童的预防十分重要，尤其是5岁以内的儿童。0—2岁组及8岁组各有一个HBV感染高峰，是很值得注意的，有可能代表我国乙型肝炎水平传播的主要高峰期，0—2岁儿的HBV感染高峰与父母HBsAg携带状态无相关性，该年龄儿的活动半径在农村中亦甚小，除与家庭成员接触外，与其他人接触甚少，目前农村家庭组合以小家庭为主，兄弟姊妹较少，故家庭内水平传播的可能性较大家庭小得多。七十年代末我国积极执行计划免疫，这对预防传染病十分重要，婴儿出生后6个月到一周岁，一般要经过7次免疫注射，包括百日咳、流脑、乙脑、麻疹疫苗等。由于医疗条件及基层医生消毒观念的薄弱，往往注射时只换针头不换针管，不少情况下连针头也不换，连续使用下去，故医源性感染的问题要特别引起重视，7—8岁组儿童HBV感染率突增，恐非偶然，与学校生活中的密切接触可能有关，应当引起有关方面的注意。

抗-HBs是防止乙型肝炎感染的重要抗体，HBV疫苗免疫后，抗-HBs水平下降较快，当抗体滴度降至一定水平后，HBV感染又重新发生，我国人群在30—50岁间有一显著HBV感染高峰，也是肝炎现患及发病的高峰，而人群抗-HBs滴度水平在此时最低。故人群HBV第